



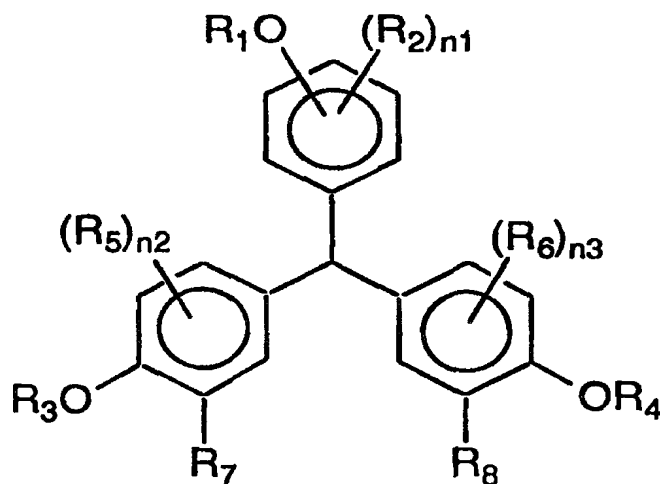
PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類6 C07C 217/32, 271/44, A61K 31/135, 31/27	A1	(11) 国際公開番号 WO98/57922 (43) 国際公開日 1998年12月23日 (23.12.98)
(21) 国際出願番号 PCT/JP98/02659 (22) 国際出願日 1998年6月15日 (15.06.98) (30) 優先権データ 特願平9/159905 1997年6月17日 (17.06.97) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 住友化学工業株式会社 (SUMITOMO CHEMICAL COMPANY, LIMITED)[JP/JP] 〒541-8550 大阪府大阪市中央区北浜四丁目5番33号 Osaka, (JP) (72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてののみ) 金子秀雄(KANEKO, Hideo)[JP/JP] 〒658-0046 兵庫県神戸市東灘区御影本町8丁目12番6号 Hyogo, (JP) 富ヶ原祥隆(TOMIGAHARA, Yoshitaka)[JP/JP] 〒561-0802 大阪府豊中市曾根東町2丁目10-4-445 Osaka, (JP) 大江師久(OOE, Norihisa)[JP/JP] 〒530-0041 大阪府大阪市北区天神橋1丁目19番16号 Osaka, (JP)	松永治之(MATSUNAGA, Haruyuki)[JP/JP] 〒552-0004 大阪府大阪市港区夕風1丁目5番21号 Osaka, (JP) 中塚 巖(NAKATSUKA, Iwao)[JP/JP] 〒651-1233 兵庫県神戸市北区日の峰3丁目8番14号 Hyogo, (JP) (74) 代理人 弁理士 久保山隆, 外(KUBOYAMA, Takashi et al.) 〒541-8550 大阪府大阪市中央区北浜四丁目5番地33号 住友化学工業株式会社 知的財産部内 Osaka, (JP) (81) 指定国 CA, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). 添付公開書類 国際調査報告書	

(54)Title: TRIPHENYLMETHANE DERIVATIVES AND USE THEREOF

(54)発明の名称 トリフェニルメタン誘導体およびその用途

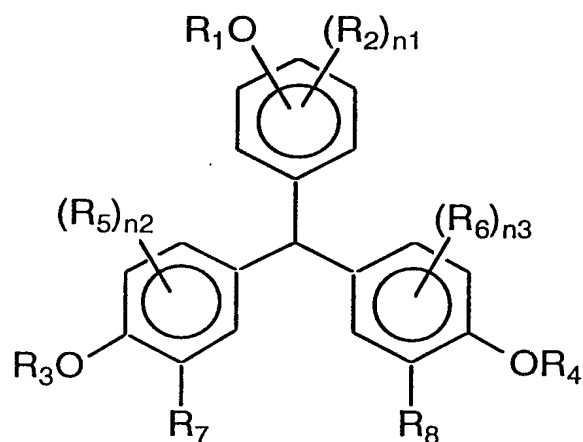


(I)

(57) Abstract

Triphenylmethane derivatives represented by general formula (I) and a medicinal composition containing the same as the active ingredient.

式



で表されるトリフェニルメタン誘導体およびそれを有効成分とする医薬組成物
5 を提供する。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AL アルバニア
AM アルメニア
AT オーストラリア
AU オーストラリア
AZ アゼルバイジャン
BA ボスニア・ヘルツェゴビナ
BB パルバドス
BE ベルギー
BF ブルギナ・ファソ
BG ブルガリア
BJ ベナン
BR ブラジル
BY ベラルーシ
CA カナダ
CF 中央アフリカ
CG コンゴ
CH スイス
CI コートジボアール
CM カメルーン
CN 中国
CU キューバ
CY キプロス
CZ チェッコ
DE ドイツ
DK デンマーク
EE エストニア
ES スペイン

FI フィンランド
FR フランス
GA ガボン
GB 英国
GD グレナダ
GE グルジア
GH ガーナ
GM ガンビア
GN ギニア
GW ギニア・ビサオ
GR ギリシャ
HR クロアチア
HU ハンガリー
ID インドネシア
IE アイルランド
IL イスラエル
IN インド
IS アイスランド
IT イタリア
JP 日本
KE ケニア
KG キルギスタン
KP 北朝鮮
KR 韓国
KZ カザフスタン
LC セントルシア
LI リヒテンシュタイン

LK スリ・ランカ
LR リベリア
LS レント
LT リトアニア
LU ルクセンブルグ
LV ラトヴィア
MC モナコ
MD モルドヴァ
MG マダガスカル
MK マケドニア旧ユーゴスラヴィア
共和国
ML マリ
MN モンゴル
MR モーリタニア
MW マラウイ
MX メキシコ
NE ニジェール
NL オランダ
NO ノールウェー
NZ ニュー・ジーランド
PL ポーランド
PT ポルトガル
RO ルーマニア
RU ロシア
SD スーダン
SE スウェーデン
SG シンガポール

SI スロヴェニア
SK スロヴァキア
SL シエラ・レオネ
SN セネガル
SZ スワジランド
TD チャード
TG トーゴ
TJ タジキスタン
TM トルクメニスタン
TR トルコ
TT トリニダード・トバゴ
UA ウクライナ
UG ウガンダ
US 米国
UZ ウズベキスタン
VN ヴェトナム
YU ユーゴスラビア
ZW ジンバブエ

明細書

トリフェニルメタン誘導体およびその用途

5 技術分野

本発明はトリフェニルメタン誘導体およびその塩、ならびにそれらを含む医薬組成物に関する。

背景技術

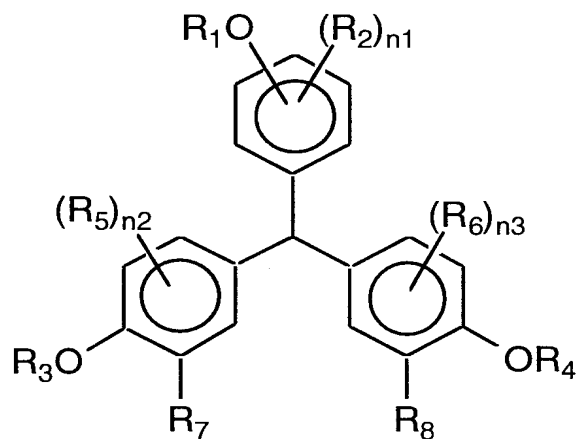
- 10 エストロゲンレセプターは子宮、膣、輸卵管、肝臓、乳癌、骨等の組織中のエストロゲンの標的細胞に存在し、エストロゲンと結合して特定の遺伝子に依存するタンパク質の合成を惹起する。このようなエストロゲンとレセプターの異常な活性化およびこれらによる該タンパク質合成の進行は、種々の疾患の原因となることが知られており、エストロゲンレセプターに作用して抗エストロ
- 15 ゲン作用を示す物質を、このような疾患の臨床治療薬として使用する試みがなされている。そのような例としては、従来から、抗エストロゲン剤であるタモキシフェンが乳癌治療薬として使用されている例が知られているが、このような抗エストロゲン剤による治療に於いては、種々の好ましくない症状の併発も認められ、治療を困難なものとしている。
- 20 最近、エストロゲンレセプターに於いて、従来の α アイソフォームとは別異の β アイソフォームが発見され (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 第93巻、5925～5930(1996))、各々のレセプターに異なる役割が存在する可能性が示唆された。このような知見の基に、 α アイソフォームと β アイソフォームに対し異なる親和性を示し、一方のアイソフォームに選択的に作用する抗エストロゲン剤
- 25 を開発することにより、他方のアイソフォームに対して作用することによって生じ得る望ましくない作用の軽減の可能性があることから、エストロゲンレセプターに対してアイソフォーム選択的に抗エストロゲン作用を示す物質の探索

が切望されている。

発明の開示

本発明者らは、かかる状況の下、鋭意検討した結果、ある種のトリフェニル
5 メタン誘導体化合物が、エストロゲンレセプター α アイソフォームに対するエ
ストロゲンの作用を選択的に阻害する抗エストロゲン作用を有することを見出
し、本発明に至った。

即ち、本発明は、一般式 [I]



10

[式中、 R_i は、

- C 1 - C 6 ハロアルキル基、C 3 - C 8 シクロアルキル基、ベンジル基、
C 3 - C 6 アルケニル基、C 3 - C 6 ハロアルケニル基、
C 3 - C 6 アルキニル基、C 3 - C 6 ハロアルキニル基、
15 シアノ C 1 - C 6 アルキル基、C 1 - C 4 アルキルチオ C 1 - C 4 アルキル基
、 (C 1 - C 6 ハロアルコキシ) カルボニル C 1 - C 6 アルキル基、
{ (C 1 - C 4 アルコキシ) C 1 - C 4 アルコキシ } カルボニル C 1 - C 6 ア
ルキル基、
(C 3 - C 8 シクロアルコキシ) カルボニル C 1 - C 6 アルキル基、

- (C 3 - C 8 シクロアルキル) C 1 - C 6 アルコキシカルボニル C 1 - C 6 アルキル基、
 C 1 - C 10 アルキルスルフィニル C 1 - C 10 ハロアルキル基、
 -CH₂CON (R₉) R₁₀基、
 5 -CH (C 1 - C 4 アルキル) CON (R₉) R₁₀基、
 -CH₂CON (R₉) R₁₀基、
 -CH (C 1 - C 10 アルキル) CON (R₉) R₁₀基
 (ここで、R₉およびR₁₀は同一または相異なり水素原子、
 C 1 - C 6 アルキル基、C 3 - C 8 シクロアルキル基、
 10 C 1 - C 6 ハロアルキル基、C 3 - C 6 アルケニル基、
 C 3 - C 6 アルキニル基、シアノ C 1 - C 6 アルキル基、
 C 1 - C 4 アルコキシ C 1 - C 4 アルキル基、
 C 1 - C 4 アルキルチオ C 1 - C 4 アルキル基、
 カルボキシ C 1 - C 6 アルキル基、
 15 (C 1 - C 6 アルコキシ) カルボニル C 1 - C 6 アルキル基、
 (C 3 - C 8 シクロアルコキシ) カルボニル C 1 - C 6 アルキル基、
 (C 1 - C 6 アルキル) カルボニルオキシ C 2 - C 6 アルキル基、
 (C 1 - C 6 アルキル) カルボニルアミノ C 2 - C 6 アルキル基、
 ヒドロキシ C 2 - C 6 アルキル基、置換されていてもよいベンジル基、
 20 置換されていてもよいフェニル基もしくは
 { (C 1 - C 4 アルコキシ) C 1 - C 4 アルキル } カルボニル C 1 - C 6 アル
 キルを表すか、または、R₉とR₁₀とでトリメチレン、テトラメチレン、ペン
 タメチレン、エチレンオキシエチレン、エチレンアミノエチレンもしくはエチ
 レンチオエチレンを表す。)、
 25 -C R₁₁ R₁₂ C R₁₃ R₁₄ N R₁₅ R₁₆ 基
 (ここで、R₁₁ ~ R₁₆は同一または相異なり水素原子、C 1 - C 6 アルキル基
 を表すか、または、R₁₅とR₁₆とでトリメチレン、テトラメチレン、ペンタメ

チレン、エチレンオキシエチレン、エチレンアミノエチレンもしくはエチレンチオエチレンを表す。）、

C 2 - C 6 アルケニルオキシカルボニル C 1 - C 6 アルキル基、

C 3 - C 6 ハロアルケニルオキシカルボニル C 1 - C 6 アルキル基、

5 C 3 - C 6 アルキニルオキシカルボニル C 1 - C 6 アルキル基、

C 3 - C 6 ハロアルキニルオキシカルボニル C 1 - C 6 アルキル基、

(C 1 - C 6 アルキルチオ) カルボニル C 1 - C 6 アルキル基、

(C 1 - C 6 ハロアルキルチオ) カルボニル C 1 - C 6 アルキル基、

(C 3 - C 6 アルケニルチオ) カルボニル C 1 - C 6 アルキル基、

10 (C 3 - C 6 ハロアルケニルチオ) カルボニル C 1 - C 6 アルキル基、

(C 3 - C 6 アルキニルチオ) カルボニル C 1 - C 6 アルキル基、

(C 3 - C 6 ハロアルキニルチオ) カルボニル C 1 - C 6 アルキル基、

(C 3 - C 8 シクロアルキルチオ) カルボニル C 1 - C 6 アルキル基、

(C 3 - C 8 シクロハロアルキルチオ) カルボニル C 1 - C 6 アルキル基、

15 { (C 3 - C 8 シクロアルキル) C 1 - C 6 アルキルチオ } カルボニル C 1 - C 6 アルキル基、

ジ (C 1 - C 6 アルキル) C = NO カルボニル C 1 - C 6 アルキル基、

(置換されていてもよいベンジルチオ) カルボニル C 1 - C 6 アルキル基、

(置換されていてもよいフェニルチオ) カルボニル C 1 - C 6 アルキル基、

20 ヒドロキシ C 2 - C 6 アルコキシカルボニル C 1 - C 6 アルキル基、

(C 1 - C 6 アルキル) カルボニルオキシ C 2 - C 6 アルコキシカルボニル C 1 - C 6 アルキル基、

(C 1 - C 6 アルキル) カルボニルアミノ C 2 - C 6 アルコキシカルボニル C 1 - C 6 アルキル基、

25 { (C 1 - C 6 アルコキシ) カルボニル C 1 - C 6 アルキル } オキシカルボニル C 1 - C 6 アルキル基、

ヒドロキシ C 1 - C 6 アルキル基、 C 1 - C 6 ハロアルコキシカルボニル基、

C 3 - C 8 シクロアルコキシカルボニル基、
 C 3 - C 6 アルケニルオキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、
 置換されていてもよいベンジルオキシカルボニル C 1 - C 6 アルキル基、また
 は、置換されていてもよいフェノキシカルボニル C 1 - C 6 アルキル基を表し

5 、

R₂、R₅、および R₆ は、同一または相異なり、ハロゲン原子、
 C 1 - C 6 アルキル基、C 1 - C 6 ハロアルキル基、C 3 - C 8 シクロアルキ
 ル基、ベンジル基、C 3 - C 6 アルケニル基、C 3 - C 6 ハロアルケニル基、
 C 3 - C 6 アルキニル基、C 3 - C 6 ハロアルキニル基、シアノ C 1 - C 6 ア
 10 ルキル基、C 1 - C 4 アルコキシ C 1 - C 4 アルキル基、
 C 1 - C 4 アルキルチオ C 1 - C 4 アルキル基、
 カルボキシ C 1 - C 6 アルキル基、

(C 1 - C 8 アルコキシ) カルボニル C 1 - C 6 アルキル基、

(C 1 - C 6 ハロアルコキシ) カルボニル C 1 - C 6 アルキル基、

15 ヒドロキシ C 1 - C 2 アルキル基、C 1 - C 6 アルコキシカルボニル基、
 C 1 - C 6 ハロアルコキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、また
 は、C 1 - C 6 アルキルカルボニル基を表し、

(但し、R₂だけは単独で水酸基を表すこともある。)

R₃ および R₄ は同一または相異なり、水素原子、C 1 - C 6 アルキル基、
 20 C 1 - C 6 ハロアルキル基、C 3 - C 8 シクロアルキル基、ベンジル基、
 C 3 - C 6 アルケニル基、C 3 - C 6 ハロアルケニル基、
 C 3 - C 6 アルキニル基、C 3 - C 6 ハロアルキニル基、
 シアノ C 1 - C 6 アルキル基、C 1 - C 4 アルコキシ C 1 - C 4 アルキル基、
 C 1 - C 4 アルキルチオ C 1 - C 4 アルキル基、

25 カルボキシ C 1 - C 6 アルキル基、

(C 1 - C 8 アルコキシ) カルボニル C 1 - C 6 アルキル基、

(C 1 - C 6 ハロアルコキシ) カルボニル C 1 - C 6 アルキル基、

ヒドロキシC 1－C 2アルキル基、C 1－C 6アルコキシカルボニル基、
C 1－C 6ハロアルコキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、
C 1－C 6アルキルカルボニル基、または、

$R_{23}R_{24}$ アミノカルボニル基 ($(R_{23})R_{24}N-CO$)

- 5 (ここで、 R_{23} 、 R_{24} は同一または相異なり、水素原子もしくは
C 1－C 6アルキル基を表すか、または、 R_{23} と R_{24} とでトリメチレン、
テトラメチレン、ペンタメチレン、エチレンオキシエチレン、
エチレンアミノエチレン、もしくは、エチレンチオエチレンを表す。)

- R_7 および R_8 は同一または相異なり、水素原子、C 1－C 6アルキル基、ま
10 たは、C 1－C 6ハロアルキル基を表し、

n_1 は0～4を表し、

n_2 および n_3 は同一または相異なり1～3を表し、

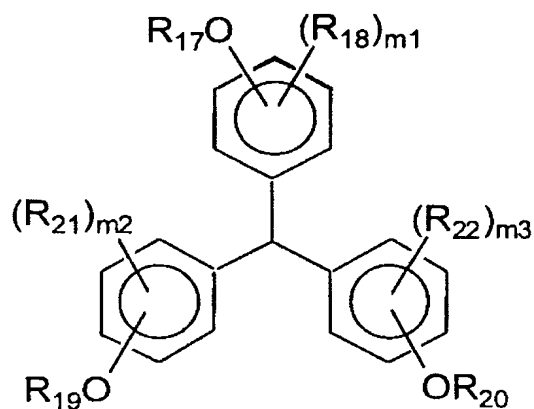
n_1 が2以上を表すとき、各 R_2 は相異なっているてもよく、

n_2 が2以上を表すとき、各 R_5 は相異なっているてもよく、

- 15 n_3 が2以上を表すとき、各 R_6 は相異なっているてもよい。]

で示されるトリフェニルメタン誘導体（以下、本発明化合物と記す。）および
本発明化合物の薬理学的に許容される塩、ならびに有効成分として、一般式

[II]



[式中、 R_{17} 、 R_{19} および R_{20} は同一または相異なり、水素原子または有機残基を表し、

R_{18} 、 R_{21} および R_{22} は同一または相異なり、ハロゲン原子、水酸基、

C1-C6アルキル基、C1-C6ハロアルキル基、

5 C3-C8シクロアルキル基、ベンジル基、C3-C6アルケニル基、

C3-C6ハロアルケニル基、C3-C6アルキニル基、

C3-C6ハロアルキニル基、シアノC1-C6アルキル基、

C1-C4アルコキシC1-C4アルキル基、

C1-C4アルキルチオC1-C4アルキル基、

10 カルボキシC1-C6アルキル基、

(C1-C8アルコキシ)カルボニルC1-C6アルキル基、

(C1-C6ハロアルコキシ)カルボニルC1-C6アルキル基、

ヒドロキシC1-C2アルキル基、C1-C6アルコキシカルボニル基、

C1-C6ハロアルコキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、

15 C1-C6アルキルカルボニル基、C1-C6アルコキシ基、

ベンジルオキシ基、C1-C6アルキルカルボニルオキシ基または

ベンゾイルオキシ基を表し、

m_1 は0～4を表し、

m_2 および m_3 は同一または相異なり1～4を表し、

20 m_1 が2以上を表すとき、各 R_{18} は相異なっているもよく、

m_2 が2以上を表すとき、各 R_{21} は相異なっているもよく、

m_3 が2以上を表すとき、各 R_{22} は相異なっているもよい。]

で示される化合物およびその薬理学的に許容される塩を含有する医薬組成物を提供する。

25 以下、さらに詳細に本発明を説明する。

本発明化合物において、

R_1 で示される

C 1 - C 6 ハロアルキル基としては、2 - クロロエチル基、2 - ブロモエチル基、2, 2, 2 - トリフルオロエチル基等があげられ、

C 3 - C 8 のシクロアルキル基としては、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等があげられ、

- 5 C 3 - C 6 のアルケニル基としては、アリル基、1 - メチル - 2 - プロペニル基、3 - ブテニル基、2 - ブテニル基、3 - メチル - 2 - ブテニル基、2 - メチル - 3 - ブテニル基等があげられ、

C 3 - C 6 のハロアルケニル基としては、2 - クロロ - 2 - プロペニル基、3, 3 - ジクロロ - 2 - プロペニル基等があげられ、

- 10 C 3 - C 6 アルキニル基としては、プロパルギル基、1 - メチル - 2 - プロピニル基、2 - ブチニル基、1, 1 - ジメチル - 2 - プロピニル基等があげられ、

C 3 - C 6 ハロアルキニル基としては、3 - ブロモプロパルギル基等があげられ、

- 15 シアノ C 1 - C 6 アルキニル基としては、シアノメチル基等があげられ、

C 1 - C 4 アルキルチオ C 1 - C 4 アルキル基としては、メチルチオメチル基、メチルチオエチル基等があげられ、

- 20 { (C 1 - C 4 アルコキシ) C 1 - C 4 アルコキシ } カルボニル C 1 - C 6 アルキル基としては、メトキシメトキシカルボニルメチル基、メトキシエトキシカルボニルメチル基、1 - メトキシエトキシカルボニルエチル基等があげられ、

- 25 (C 3 - C 8 シクロアルコキシ) カルボニル C 1 - C 6 アルキル基としては、シクロブチルオキシカルボニルメチル基、シクロペンチルオキシカルボニルメチル基、シクロヘキシルオキシカルボニルメチル基、1 - シクロブチルオキシカルボニルエチル基、1 - シクロペンチルオキシカルボニルエチル基、1 - シクロヘキシルオキシカルボニルエチル基等があげられ、

C 1 - C 10 アルキルスルフィニル C 1 - C 10 ハロアルキル基としては、

5, 5, 5, 4, 4-ペンタフルオロペンチルスルフィニルノニル基等があげられ、

-CH (C1-C10アルキル) CON (R₉) R₁₀基としては、-(CH₂)₁₀CON (CH₃) (CH₂)₃CH₃基等があげられ、

- 5 C1-C6ハロアルコキシカルボニル基としては、2, 2, 2-トリクロロエチルカルボニル基等があげられ、

C3-C8シクロアルコキシカルボニル基としては、シクロプロピルオキシカルボニル基、シクロブチルオキシカルボニル基等があげられ、

- 10 C3-C6アルケニルオキシカルボニル基としては、アリルオキシカルボニル基等があげられ、

{(C1-C6アルコキシ)カルボニルC1-C6アルキル}オキシカルボニルC1-C6アルキル基としては、(メトキシカルボニル)メトキシカルボニルメチル基、(エトキシカルボニル)メトキシカルボニルメチル基等があげられ、

- 15 R₉とR₁₀で示されるC1-C6アルキル基としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基等があげられ、

R₁₁~R₁₆で示されるC1-C6アルキル基としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、イソブチル基、ブチル基、t-ブチル基（ここで「t」は[第3級]を示す：以下、同じ）、アミル基、イソアミル基、t-

- 20 アミル基等があげられ、

R₂、R₅およびR₆で示されるハロゲン原子とはフッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を意味し、

R₂、R₃、R₄、R₅およびR₆で示される

- 25 C1-C6アルキル基としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、イソブチル基、ブチル基、t-ブチル基、アミル基、イソアミル基、t-アミル基等があげられ、

C1-C6ハロアルキル基としては、2-クロロエチル基、2-ブロモエチ

ル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基等があげられ、

C3-C8のシクロアルキル基としては、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等があげられ、

5 C3-C6のアルケニル基としては、アリル基、1-メチル-2-プロペニル基、3-ブテニル基、2-ブテニル基、3-メチル-2-ブテニル基、2-メチル-3-ブテニル基等があげられ、

C3-C6のハロアルケニル基としては、2-クロロ-2-プロペニル基、3, 3-ジクロロ-2-プロペニル基等があげられ、

10 C3-C6アルキニル基としては、プロパルギル基、1-メチル-2-プロピニル基、2-ブチニル基、1, 1-ジメチル-2-プロピニル基等があげられ、

C3-C6ハロアルキニル基としては、3-ブロモプロパルギル基等があげられ、

シアノC1-C6アルキル基としては、シアノメチル基等があげられ、

15 C1-C4アルコキシC1-C4アルキル基としては、メトキシメチル基、メトキシエチル基、エトキシメチル基、エトキシエチル基等があげられ、

C1-C4アルキルチオC1-C4アルキル基としては、メチルチオメチル基、メチルチオエチル基等があげられ、

20 カルボキシC1-C6アルキル基としては、カルボキシメチル基、1-カルボキシエチル基、2-カルボキシエチル基等があげられ、

(C1-C8アルコキシ)カルボニルC1-C6アルキル基としては、メトキシカルボニルメチル基、エトキシカルボニルメチル基、

プロポキシカルボニルメチル基、イソプロポキシカルボニルメチル基、

ブトキシカルボニルメチル基、イソブトキシカルボニルメチル基、

25 t-ブトキシカルボニルメチル基、アミルオキシカルボニルメチル基、

イソアミルオキシカルボニルメチル基、t-アミルオキシカルボニルメチル基、

、1-メトキシカルボニルエチル基、1-エトキシカルボニルエチル基、

1-プロポキシカルボニルエチル基、1-イソプロポキシカルボニルエチル基、
 1-ブトキシカルボニルエチル基、1-イソブトキシカルボニルエチル基、
 1-t-ブトキシカルボニルエチル基、1-アミルオキシカルボニルエチル基、
 1-イソアミルオキシカルボニルエチル基、

- 5 1-t-ブトキシカルボニルエチル基、1-アミルオキシカルボニルエチル基、
 1-イソアミルオキシカルボニルエチル基、1-t-アミルオキシカルボニルエチル基等があげられ、

- (C1-C6ハロアルコキシ)カルボニル基としては2-クロロエトキシカルボニル基、2-ブロモエトキシカルボニル基、3-クロロブトキシカルボニル基、1-クロロ-2-プロポキシカルボニル基、1,3-ジクロロ-2-プロポキシカルボニル基、2,2-ジクロロエトキシカルボニル基、2,2,2-トリフルオロエトキシカルボニル基、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル基、2,2,2-トリブロモエトキシカルボニル基等があげられ、

- 15 ヒドロキシC1-C2アルキル基としてはヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基等があげられ、

C1-C6アルコキシカルボニル基としては、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基またはt-ブトキシカルボニル基等があげられ、

- 20 C1-C6ハロアルコキシカルボニル基としては、2,2,2-トリクロロエチルカルボニル基等があげられ、

R₃およびR₄で示されるR₂₃R₂₄アミノカルボニル基としては、ジメチルアミノカルボニル基等があげられ、

R₇およびR₈で示される

- 25 C1-C6アルキル基としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、イソブチル基、ブチル基、t-ブチル基、アミル基、イソアミル基、t-アミル基等があげられ、

C 1 - C 6 ハロアルキル基としては、2 - クロロエチル基、2 - ブロモエチル基、2, 2, 2 - トリフルオロエチル基等があげられる。

一般式 [II] で示される化合物において、

R₁₇、R₁₉ および R₂₀ で示される有機残基は、酸素に結合可能な有機残基であ

5 ればよい。該有機残基としては、

C 1 - C 6 アルキル基、C 1 - C 6 ハロアルキル基、

C 3 - C 8 シクロアルキル基、ベンジル基、C 3 - C 6 アルケニル基、

C 3 - C 6 ハロアルケニル基、C 3 - C 6 アルキニル基、

C 3 - C 6 ハロアルキニル基、シアノ C 1 - C 6 アルキル基、

10 C 1 - C 4 アルコキシ C 1 - C 4 アルキル基、

C 1 - C 4 アルキルチオ C 1 - C 4 アルキル基、

カルボキシ C 1 - C 6 アルキル基、

C 1 - C 8 アルコキシ) カルボニル C 1 - C 6 アルキル基、

(C 1 - C 6 ハロアルコキシ) カルボニル C 1 - C 6 アルキル基、

15 { (C 1 - C 4 アルコキシ) C 1 - C 4 アルコキシ } カルボニル C 1 - C 6 アルキル基、

(C 3 - C 8 シクロアルコキシ) カルボニル C 1 - C 6 アルキル基、

(C 3 - C 8 シクロアルキル) C 1 - C 6 アルコキシカルボニル C 1 - C 6 アルキル基、

20 C 1 - C 10 アルキルスルフィニル C 1 - C 10 ハロアルキル基、

-CH₂CON (R₉) R₁₀ 基、

-CH (C 1 - C 4 アルキル) CON (R₉) R₁₀ 基、

-CH₂CON (R₉) R₁₀ 基、

-CH (C 1 - C 10 アルキル) CON (R₉) R₁₀ 基

25 (ここで、R₉ および R₁₀ は前記と同じ意味を表す。)、

-C R₁₁ R₁₂ C R₁₃ R₁₄ N R₁₅ R₁₆ 基 (ここで、R₁₁ ~ R₁₆ は前記と同じ意味を表す。)、

- C 2 - C 6 アルケニルオキシカルボニル C 1 - C 6 アルキル基、
 C 3 - C 6 ハロアルケニルオキシカルボニル C 1 - C 6 アルキル基、
 C 3 - C 6 アルキニルオキシカルボニル C 1 - C 6 アルキル基、
 C 3 - C 6 ハロアルキニルオキシカルボニル C 1 - C 6 アルキル基、
 5 (C 1 - C 6 アルキルチオ) カルボニル C 1 - C 6 アルキル基、
 (C 1 - C 6 ハロアルキルチオ) カルボニル C 1 - C 6 アルキル基、
 (C 3 - C 6 アルケニルチオ) カルボニル C 1 - C 6 アルキル基、
 (C 3 - C 6 ハロアルケニルチオ) カルボニル C 1 - C 6 アルキル基、
 (C 3 - C 6 アルキニルチオ) カルボニル C 1 - C 6 アルキル基、
 10 (C 3 - C 6 ハロアルキニルチオ) カルボニル C 1 - C 6 アルキル基、
 (C 3 - C 8 シクロアルキルチオ) カルボニル C 1 - C 6 アルキル基、
 (C 3 - C 8 シクロハロアルキルチオ) カルボニル C 1 - C 6 アルキル基、
 { (C 3 - C 8 シクロアルキル) C 1 - C 6 アルキルチオ } カルボニル C 1 -
 C 6 アルキル基、
 15 ジ (C 1 - C 6 アルキル) C = NO カルボニル C 1 - C 6 アルキル基、
 (置換されていてもよいベンジルチオ) カルボニル C 1 - C 6 アルキル基、
 (置換されていてもよいフェニルチオ) カルボニル C 1 - C 6 アルキル基、
 ヒドロキシ C 2 - C 6 アルコキシカルボニル C 1 - C 6 アルキル基、
 (C 1 - C 6 アルキル) カルボニルオキシ C 2 - C 6 アルコキシカルボニル C
 20 1 - C 6 アルキル基、
 (C 1 - C 6 アルキル) カルボニルアミノ C 2 - C 6 アルコキシカルボニル C
 1 - C 6 アルキル基、
 { (C 1 - C 6 アルコキシ) カルボニル C 1 - C 6 アルキル } オキシカルボニ
 ル C 1 - C 6 アルキル基、
 25 ヒドロキシ C 1 - C 6 アルキル基、C 1 - C 6 ハロアルコキシカルボニル基、
 C 3 - C 8 シクロアルコキシカルボニル基、
 C 3 - C 6 アルケニルオキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、

置換されていてもよいベンジルオキシカルボニルC 1－C 6アルキル基、または、置換されていてもよいフェノキシカルボニルC 1－C 6アルキル基、
R₂₃R₂₄アミノカルボニル基（R₂₃およびR₂₄は前記と同じ意味を表す。）等が
あげられ、

- 5 R₁₈、R₂₁およびR₂₂において、

ハロゲン原子とはフッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を意味し、

- C 1－C 6アルキル基としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、イソブチル基、ブチル基、
10 t－ブチル基、アミル基、イソアミル基、
、t－アミル基等があげられ、

C 1－C 6ハロアルキル基としては、2－クロロエチル基、2－ブロモエチル基、2，2，2－トリフルオロエチル基等があげられ、

C 3－C 8のシクロアルキル基としては、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等があげられ、

- 15 C 3－C 6のアルケニル基としては、アリル基、1－メチル－2－プロペニル基、3－ブテニル基、2－ブテニル基、3－メチル－2－ブテニル基、2－メチル－3－ブテニル基等があげられ、

C 3－C 6のハロアルケニル基としては、2－クロロ－2－プロペニル基、3，3－ジクロロ－2－プロペニル基等があげられ、

- 20 C 3－C 6アルキニル基としては、プロパルギル基、1－メチル－2－プロピニル基、2－ブチニル基、1，1－ジメチル－2－プロピニル基等があげられ、

C 3－C 6ハロアルキニル基としては、3－ブロモプロパルギル基等があげられ、

- 25 シアノC 1－C 6アルキル基としては、シアノメチル基等があげられ、

C 1－C 4アルコキシC 1－C 4アルキル基としては、メトキシメチル基、メトキシエチル基、エトキシメチル基、エトキシエチル基等があげられ、

C 1 - C 4 アルキルチオ C 1 - C 4 アルキル基としては、メチルチオメチル基、メチルチオエチル基等があげられ、

カルボキシ C 1 - C 6 アルキル基としては、カルボキシメチル基、1 - カルボキシエチル基、2 - カルボキシエチル基等があげられ、

- 5 (C 1 - C 8 アルコキシ) カルボニル C 1 - C 6 アルキル基としては、メトキシカルボニルメチル基、エトキシカルボニルメチル基、プロポキシカルボニルメチル基、イソプロポキシカルボニルメチル基、ブトキシカルボニルメチル基、イソブトキシカルボニルメチル基、t - ブトキシカルボニルメチル基、アミルオキシカルボニルメチル基、イソアミルオキシカルボニルメチル基、t -
- 10 アミルオキシカルボニルメチル基、1 - メトキシカルボニルエチル基、1 - エトキシカルボニルエチル基、1 - プロポキシカルボニルエチル基、1 - イソプロポキシカルボニルエチル基、1 - ブトキシカルボニルエチル基、1 - イソブトキシカルボニルエチル基、1 - t - ブトキシカルボニルエチル基、1 - アミルオキシカルボニルエチル基、1 - イソアミルオキシカルボニルエチル基、1 -
- 15 t - ブトキシカルボニルエチル基、1 - アミルオキシカルボニルエチル基、1 - イソアミルオキシカルボニルエチル基、1 - t - アミルオキシカルボニルエチル基等があげられ、

- (C 1 - C 6 ハロアルコキシ) カルボニル基としては2 - クロロエトキシカルボニル基、2 - ブロモエトキシカルボニル基、3 - クロロブトキシカルボニル基、1 - クロロ - 2 - プロポキシカルボニル基、1, 3 - ジクロロ - 2 -
- 20 プロポキシカルボニル基、2, 2 - ジクロロエトキシカルボニル基、2, 2, 2 - トリフルオロエトキシカルボニル基、2, 2, 2 - トリクロロエトキシカルボニル基、2, 2, 2 - トリプロモエトキシカルボニル基等があげられ、

- ヒドロキシ C 1 - C 2 アルキル基としてはヒドロキシメチル基、ヒドロキシ
- 25 エチル基等があげられ、

C 1 - C 6 アルコキシカルボニル基としては、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、イソプ

ロポキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基または t -ブトキシカルボニル基等があげられ、

C1-C6ハロアルコキシカルボニル基としては、2, 2, 2-トリクロロエチルカルボニル基等があげられる。

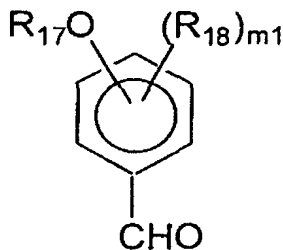
- 5 尚、本発明化合物および一般式 [II] で示される化合物には、二重結合に由来する幾可異性体、不斉炭素に由来する光学異性体およびジアステレオマーが存在する場合があるが、本発明化合物および一般式 [II] で示される化合物には、これらの異性体およびその混合物も含まれる。

- 本発明化合物および一般式 [II] で示される化合物の薬学的に許容される塩
10 としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、リン酸、ギ酸、酢酸、安息香酸、マレイン酸、フマル酸、コハク酸、酒石酸、クエン酸、シュウ酸、グリオキシル酸、アスパラギン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸との酸付加塩があげられ、例えば、また、フェノール性水酸基とのリチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩をあ
15 げることができる。

次に、本発明化合物および一般式 [II] で示される化合物を製造する方法について説明する。

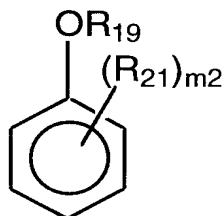
本発明化合物および一般式 [II] で示される化合物は、酸の存在下、溶媒中で、一般式 [III]

20

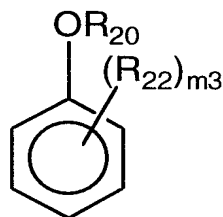


[式中 R_{17} 、 R_{18} および m_1 は前記と同じ意味を表す。]

で示されるベンズアルデヒド誘導体と、一般式 [IV]



5 および一般式 [V]



[式中 $R_{19} \sim R_{22}$ 、 m_2 および m_3 は前記と同じ意味を表す。]

で示されるベンゼン誘導体とを反応させることによって得ることができる。

- 10 これらベンゼン誘導体は、上記ベンズアルデヒド誘導体に対して、2倍モル以上、通常、2～10倍モルの範囲で用いられるが、好ましくは、3～6倍モル量の範囲で用いられる。尚、これらベンゼン誘導体は、単独で、または2種以上の混合物として用いられる。

- 式[III]のベンズアルデヒド誘導体は、市販の試薬を入手するかあるいは、
 15 例えば、Houben-Weyl、Methods of Organic Chemistry、Vol. VII (1975) および Vol. E3 (1983) 記載の方法に準じて製造することができる。式[IV]および式[V]の化合物は、市販の試薬を入手するかあるいは例えば、上記文献のシリーズである Vol. V/1c (1976) 記載の方法で得られるフェノール化

合物から常法により得ることができる。

本発明化合物および一般式 [II] で示される化合物の上記の製造方法において、反応溶媒としては、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、*n*-プロピルアルコール、*t*-ブチルアルコール、イソブチルアルコール、

- 5 *n*-ブチルアルコール等の炭素数 1 ～ 4 の低級脂肪族アルコールが好ましい。該アルコール溶媒は、通常、ベンズアルデヒド誘導体 100 重量部に対して、10 ～ 1000 重量部、好ましくは、100 ～ 500 重量部の範囲で用いられる。

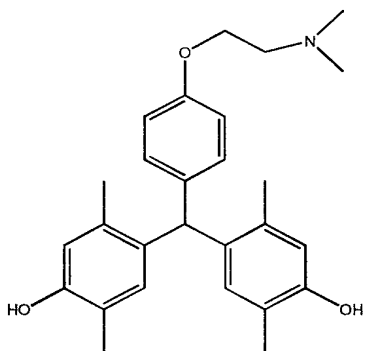
- また、上記の製造方法において用いられる酸としては、反応溶媒であるアル
10 コールに溶解する酸が好ましく、例えば、塩酸、硫酸、無水硫酸、ギ酸、リン酸、シュウ酸、*p*-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、トリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸等をあげることができる。このような酸は、ベンズアルデヒド誘導体 1 モルに対して、1 ～ 10 モルの範囲で用いられる。

- 15 反応は、通常、室温から 80℃、好ましくは、30 ～ 60℃の範囲の温度にて、攪拌しながら、2 ～ 24 時間程度、通常、10 ～ 15 時間程度で、その目的を達成することができる。

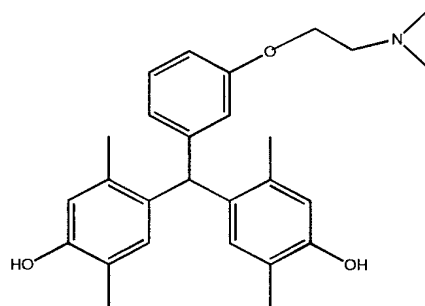
- 反応終了後の反応液は、必要に応じて水を加えた後、生じた結晶を濾集するか、または、有機溶媒抽出および濃縮等の通常の後処理を行い、必要ならばク
20 ロマトグラフィー、再結晶等の操作によってさらに精製することにより、目的物を単離することができる。

- なお、本発明化合物および一般式 [II] で示される化合物の R 19 および R 20 の置換基は一般式化 6 および化 7 で示される化合物において遊離の水酸基 (R 19 = R 20 = H) として上記製造法にて反応した後、適当なハロゲン化合物などと反応させることによっても導入できる。例えば、ジメチルカルバモ
25 イルクロリドと塩基性条件下 (トリエチルアミン、NaH など) で反応させることによりカルバモイル基を導入できる。

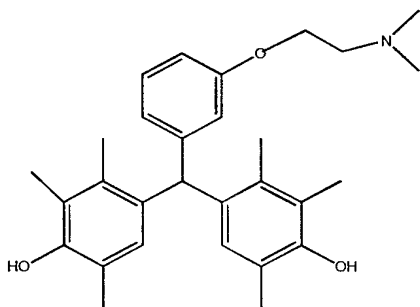
- 本発明化合物および一般式 [II] で示される化合物の薬学的に許容される塩のうち、酸付加塩は、本発明化合物または一般式 [II] で示される化合物を例えば塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、リン酸、ギ酸、酢酸、安息香酸、マレイン酸、フマル酸、コハク酸、酒石酸、クエン酸、シュウ酸、グリ
- 5 オキシル酸、アスパラギン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸等の酸と反応させることにより得ることができる。また、アルカリ金属塩は、本発明化合物または一般式 [II] で示される化合物を例えば水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、等のアルカリ金属水酸化物と反応させることにより得ることができる。これらの方法で得られた本発明
- 10 化合物および一般式 [II] で示される化合物の薬学的に許容される塩は、必要があれば再結晶等により精製することができる。
- 一般式 [II] で示される化合物の代表例を次式に示す。



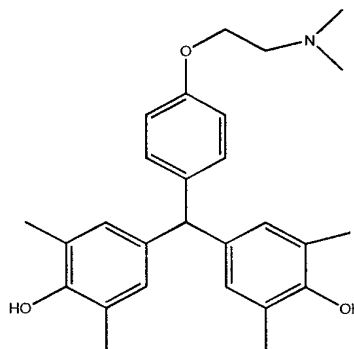
化合物 1



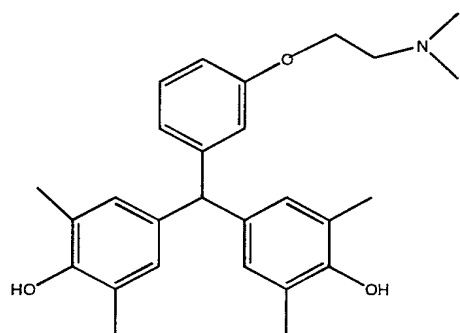
化合物 2



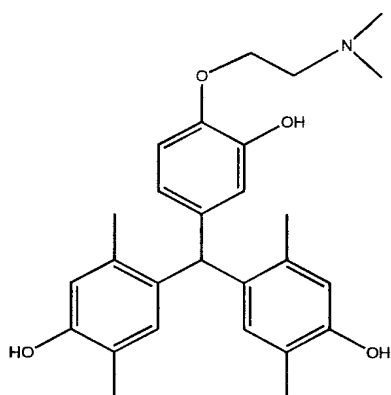
化合物 3



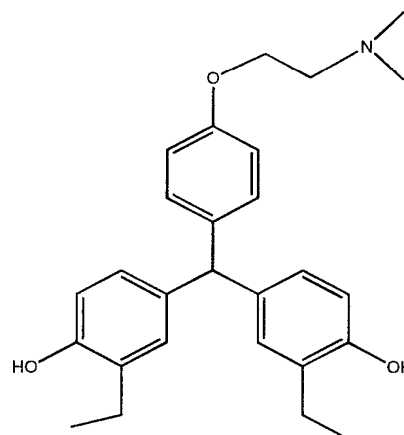
化合物 4



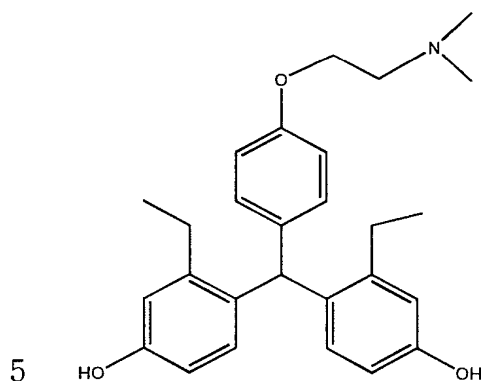
化合物 5



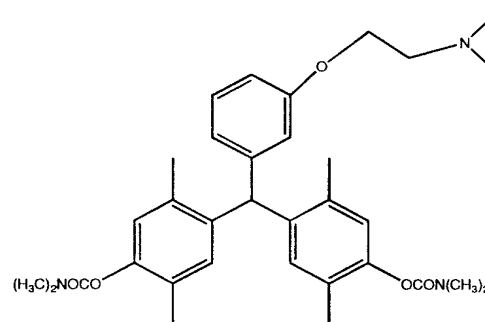
化合物 6



化合物 7



化合物 8



化合物 9

本発明化合物および一般式 [II] で示される化合物はエストロゲンレセプター α アイソフォームに対するエストロゲンの作用を選択的に阻害する抗エストロゲン作用を有する。従って、例えば、乳癌や子宮内膜癌等のエストロゲン

依存性の疾患の治療剤として有用である。また、骨芽細胞の分化を促進する作用を有する本発明化合物および一般式 [II] で示される化合物は、骨増加作用を示す薬剤として骨粗鬆症の治療や予防に有用であり、エストロゲン欠乏により惹起される骨塩密度の低下を抑制する作用を有する本発明化合物および一

5 般式 [II] で示される化合物は、骨粗鬆症の治療に有用である。

本発明化合物および一般式 [II] で示される化合物を医薬または動物用薬として用いる場合、通常の製剤方法によって適当な製剤（例えば、錠剤、カプセル剤、注射剤、点滴剤、坐剤など）として用いる。これらの剤形の製剤化には、通常知られた方法が適用され、例えば、各種の賦形剤、滑沢剤、結合剤、
10 崩壊剤、等張化剤等を含有していてもよい。その投与方法については必ずしも制限はなく、経口投与、静脈注射、筋肉内注射、静脈内点滴、直腸内投与などの方法で使用される。投与量は、化合物の種類、投与方法、患者の症状、年齢等により異なるが、通常 $0.001 \sim 500 \text{ mg/kg 体重/日の投与範囲}$ で、1日1～数回または隔日もしくは数回おきに1回の範囲で投与される。た
15 し、必要に応じて適宜増減し得る。

実施例

以下に、実施例および試験例により、本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれに限定されるものではない。

20 実施例1 [ビス (2,5-ジメチル-4-ヒドロキシフェニル) [4- (2-ジメチルアミノ-1-エトキシ) フェニル]メタン (化合物1) の製造]

反応容器に、ジメチルホルムアミド (2 ml)、4-ヒドロキシベンズアルデヒド (0.5 g, 4.094 mmol)、炭酸カリウム (1.23 g, 8.90 mmol)、1-ジメチルアミノ-2-クロロエタン (0.66 g, 6.18 mmol)、およびジイソプロピルエーテ
25 ル (0.25 ml) を入れ、60℃で1時間30分攪拌した。放冷後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を溜去して得られた残渣 (0.77g) を減圧蒸留 (110℃/1～3mmHg) し

て4-(2-ジメチルアミノ-1-エトキシ)ベンズアルデヒド (0.45 g, 57%) を得た。

4-(2-ジメチルアミノ-1-エトキシ)ベンズアルデヒド (0.15 g, 0.776 mmol) を、2,5-ジメチルフェノール (0.227 g, 1.86 mmol)、メタノール (0.4 g) および35%塩酸水 (40 mg) と混合して40℃で10時間攪拌し、さらに35%塩酸水 (85 mg) を加え60℃で8時間30分攪拌後、一夜放冷したところ結晶が析出した。デカンテーションして得られた半結晶にヘキサン1.5 mlを加えデカンテーション、更に酢酸エチル1.5 mlを加え攪拌した後、析出した結晶を濾過、洗浄し (酢酸エチル1 ml, 2回; ヘキサン1 ml) 目的物、ビス (2,5-ジメチル-4-ヒドロキシフェニル) [4-(2-ジメチルアミノ-1-エトキシ)フェニル]メタン (化合物1) の結晶 (0.333 g, 94%) を得た; ¹H NMR[270 MHz, CDCl₃, TMS, δ (ppm)] 2.03 (6H, s), 2.04 (6H, s), 2.98 (6H, s), 3.58 (2H, m), 4.32 (2H, m), 5.43 (1H, s), 6.37 (2H, s), 6.59 (2H, s), 6.87-6.98 (4H, m)。

15

実施例2 [ビス (2,5-ジメチル-4-ヒドロキシフェニル) [3-(2-ジメチルアミノ-1-エトキシ)フェニル]メタン (化合物2) の製造]

反応容器にジメチルホルムアミド (24ml)、3-ヒドロキシベンズアルデヒド (6.0 g, 49.1 mmol)、炭酸カリウム (14.8 g, 107 mmol)、1-ジメチルアミノ-2-クロロエタン (7.92 g, 73.7 mmol)、およびジイソプロピルエーテル (3 ml) を入れ、60℃で1時間30分、80℃で3時間30分、さらに70℃で2時間攪拌した。放冷後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を溜去して得られた残渣 (8.6 g) をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル: 86 g、溶出溶媒: 酢酸エチル/メタノール=5/2 (v/v)) で精製し、目的物3-(2-ジメチルアミノ-1-エトキシ)ベンズアルデヒド (6.35 g, 67%) を得た。

25

3-(2-ジメチルアミノ-1-エトキシ)ベンズアルデヒド (1.5 g, 7.76 mmol)

を、2,5-ジメチルフェノール (2.37 g, 19.4 mmol)、メタノール (4 g) および35%塩酸水 (1.2 g) と混合し60℃で3時間攪拌した。室温で10時間放置後、析出した結晶を濾集し、これを洗浄 (冷メタノール2 ml、2回；エーテル2 ml、2回) し、得られた粗結晶にメタノール4.5mlを加え、60℃で攪拌後、
5 放冷し、得られた結晶を再び濾過、洗浄 (冷メタノール1.5ml、2回；エーテル2 ml、2回；ヘキサン2 ml、2回)、乾燥して、ビス (2,5-ジメチル-4-ヒドロキシフェニル) [3- (2-ジメチルアミノ-1-エトキシ) フェニル]メタン (化合物2) の結晶 (1.43 g, 40.5%) を得た；¹H NMR[270 MHz, CDCl₃, TMS, δ (ppm)] 2.01 (6H, s), 2.02 (6H, s), 2.93 (6H, s), 3.53 (2H, t, J=5.0 Hz), 4.26 (2H, t, J=5.0 Hz), 5.47 (1H, s), 6.35 (2H, s), 6.58-6.62 (3 H, m), 6.69 (1H, m), 6.85 (1H, m), 7.22 (1H, m)。

10

試験例1 (抗エストロゲン作用)

ヒトエストロゲンレセプターの α アイソフォームおよび β アイソフォームの
15 cDNA断片は、以下に示す塩基配列を有するオリゴヌクレオチドをプライマーとして用いるRT-PCR法により、ヒト肝cDNAライブラリー (東洋紡社) からクローニングした。 α アイソフォームのクローニングにはオリゴヌクレオチド5'-CGGGAAGCCAATCTGTACCT-3'および5'-CAGGGATTTCGAGAACCTTG-3'、 β アイソフォームのクローニングにはオリゴヌクレオチド5'-ATGAATTACAGCATTCCCAG-3'および5'-AAATGAGGGACCACACAGCA-3'を用いた。該RT-PCR法によって得られた α アイソフォームおよび β アイソフォームのcDNA断片の末端を平滑化し、各々を
20 発現用ベクターpRc/RSV (Invitrogen社) の平滑化したHind III切断部位に挿入し、発現プラスミドpRc-RSV-hER α およびpRc-RSV-hER β を得た。また、エストロゲン応答配列を有するオリゴヌクレオチド5'-AAAGTCAGGTCACAGTGACCTGATC
25 A-3'を、ベクターpGV-P (東洋インキ社) のSmaI切断部位に挿入して、ルシフェラーゼレポータープラスミドpGV-EREを得た。

他方、イーグルMEM培地 (フェノールレッドフリー、活性炭処理血清を10%

(v/v) 含有) で継代培養したHeLa細胞を40,000細胞/ウェルの密度で24ウェルプレート (ϕ 16 mmウェル) に植え、37°C、5%CO₂存在下24時間培養した後、該培地を無血清イーグルMEM培地に交換した。

- 上記発現プラスミドpRc-RSV-hER α またはpRc-RSV-hER β 、およびエストロゲン応答配列を組み込んだルシフェラーゼレポータープラスミドpGV-EREをリポフェクション法で上記のHeLa細胞に導入した。すなわち、発現プラスミドpRc-RSV-hER α またはpRc-RSV-hER β 0.3 μ g、pGV-ERE 0.1 μ gおよびリポフェクション0.35 μ lを混合し、これを上記のHeLa細胞に添加して5%CO₂存在下37°Cにて6時間培養した。次に、培地を10%血清 (活性炭処理済) 含有イーグルMEM培地に交換し、37°C (5%CO₂) で一晚培養を続けた。さらに、培地を、供試化合物のDMSO溶液 (またはDMSOのみ) および17 β -エストラジオール (終濃度、 α アイソフォームの場合100 pM、 β アイソフォームの場合1 nM) を添加してなる10%血清 (活性炭処理済) 含有イーグルMEM培地に交換して48時間培養した。培地を除き、細胞をPBS(-)で2回洗浄後、細胞溶解液を50 μ l/ウェル加え、室温で細胞を溶解した。この細胞の溶解液の一部をルシフェラーゼアッセイ基質液 (東洋インキ社) と混合し、ルミノメーターで発光量を測定した。次に、エストロゲンレセプター α アイソフォームおよび β アイソフォーム各々について、17 β -エストラジオールとDMSOを添加して試験した場合の発光量を100として、17 β -エストラジオールと各供試化合物のDMSO溶液を添加して試験した場合の発光量の相対値を求め、次いで、このようにして求めた β アイソフォームについての相対値を α アイソフォームについての相対値で除して、抗エストロゲン活性 (β/α) を算出した。

表 1

化合物	抗エストロゲン活性 (β/α)		
	化合物濃度		
	0.1 μ M	1 μ M	10 μ M
化合物 1	5.2	8.6	3.9
化合物 2	1.9	5.5	2.3
化合物 3	2.6	4.0	2.0
化合物 4	1.5	1.4	5.0
化合物 5	—	8.4	5.0
化合物 6	2.9	4.5	10.1
化合物 7	2.9	7.9	4.2
化合物 8	0.9	1.7	5.6
ヒドロキシタモキシフェン	1.3	1.9	1.5

試験例 2 (骨芽細胞に対する作用)

- ラット由来骨芽細胞様細胞 UMR 106 を 10% 牛胎仔血清 (活性炭処理済) 含有イーグル MEM 培地で継代培養し、6 ウェルプレート (ϕ 36 mm ウェル) に 20000 細胞 / ウェルの密度で植え、同血清入りイーグル MEM 培地 (2 ml / ウェル) 中、5% CO₂ 存在下 37℃ にて一晩培養した。翌日、培地を吸い取り、サプリメント A (インスリン、トランスフェリン、セレンウム溶液; Gibco BRL 社) を添加した無血清イーグル MEM 培地を 1 ml / ウェル加えてウェルを洗った後、洗液を吸い取り、
- 10 新たにサプリメント A 添加無血清イーグル MEM 培地を 2 ml / ウェル加え、37℃ での培養を続けた。培地交換から 2 日後に各ウェルから培地を吸い取り、各化合物の DMSO 溶液 (または DMSO のみ) が添加混合されたサプリメント A 添加無血清イーグル MEM 培地を 2 ml / ウェルの割合で加え、37℃ での培養を続けた。化合物添加後 2 日目に培地を採取し、これを遠心分離 (14000 rpm, 5 分間) して上清
- 15 を分取し、その 0.6 ml 当たり 20 μ l の 1N HCl を加え、混合後氷冷保存した。一方、培地採取後のウェルを PBS(-) で 2 回洗い、残液をよく除いてから超純水を 0.5 ml / ウェル加えて細胞を回収し、-80℃ で凍結保存した。上記の氷冷保存した培地上清を 1N NaOH で中和後 100 μ l を採取し、TGF β 測定用 ELISA キット (森永生科学研究所) を用いて TGF β を定量した。一方、凍結保存した細胞は室温

に戻し融解した。融解後の細胞懸濁液を遠心分離（14000 rpm, 5分間）し、上清の50 μ lをアルカリホスファターゼ（ALP）活性測定に用いた。ALP活性はLowryらの方法[J. Biol. Chem. 207巻、19-37、(1954年)]に準じて測定した。TGF β およびALP活性を測定した試料の残りをを用い、Lowryらの方法[J. Biol. Chem. 193巻、265-275 (1951年)]によりタンパク質の定量を行った。

タンパク質量で補正した後のTGF β およびALP活性の量の相対値を表2に示す。

表2

	ALP活性*	TGF β *
比較区 (DMSO)	1	1
化合物 1 0.1 μ M	2.0	1.4
化合物 1 1 μ M	5.4	1.1
化合物 2 0.1 μ M	1.5	—

10 *：比較区の値を1としたときの相対値（吸光度／mgタンパク／ml）

試験例3（卵巣摘出ラットに対する作用）

(1)卵巣摘出

6週令のSD系雌ラット（日本チャールズリバー）を1週間予備飼育した後、これに左右卵巣の摘出手術を施した。まずラットの両脇腹付近の毛を刈り取り、ジエチルエーテル麻酔した後、脇腹周辺を消毒し、最終肋骨の下約1 cmを切開した。切開部から脂肪と共に卵巣および子宮を引き出し、卵巣と子宮の間を縫合糸で結紮した後、卵巣を切除し、子宮および脂肪を腹内に戻して切開部を縫合した。なお、擬手術群では、上記と同様に卵巣を引き出した後、結紮および切除を行わずそのまま腹内に戻して同様に縫合を行った。該手術後のラットをポリプロピレン製ケージに1ケージ当り4匹ずつ入れて飼育し、固形餌（

CRF-1、日本チャールズリバー) および水を自由に摂取させた。

(2)投与液調製・投与・骨塩密度測定

乳鉢に化合物を秤取し、乳棒を用いて結晶を細かく擦り潰した後、1%ヒドロキシプロピルセルロース (HPC, 150~400 cP) を少量ずつ加え、擦り回して化合物を懸濁、混合することにより、所定の化合物濃度の投与液を調製した。なお、該投与液は毎週新たに調製した。

上記卵巣摘出手術を施したラットの体重を1週間毎に測定してその体重に基づき前記投与液の投与量を決め、次の体重測定までの1週間は同じ投与量とした。ラットに卵巣摘出の1週間後から投与を開始し、1日に1回、1週間に5回の投与間隔にて計17回、前記投与液を金属製ゾンデを装着した2 ml容の注射筒を用いて経口投与した(1群5~8匹)。最終投与の翌日、ジエチルエーテル麻酔下に、各ラットの腹部大動脈より全採血した後、脛骨を採取した。脛骨の膝側端の骨塩密度をエリアスキャン法にて測定した。結果を表3に示す。

15 表 3

ラット	投与化合物	化合物投与量 (mg化合物/kg体重/日) ^a	骨塩密度 (mg/cm ²) ^b
擬手術	1%HPC	0	103.1 [*]
卵巣摘出	1%HPC	0	79.9
卵巣摘出	エチニルエストラジオール	0.1	88.6 [*]
卵巣摘出	化合物 1	50	88.0 [*]
卵巣摘出	化合物 2	50	91.2 [*]
卵巣摘出	化合物 6	50	88.0 [*]

a 投与液量: 5 ml/kg体重/日

b 5-8匹の平均値

* 対照群(卵巣摘出ラットに1%HPCを投与)に比べ有意差あり (P<0.05)

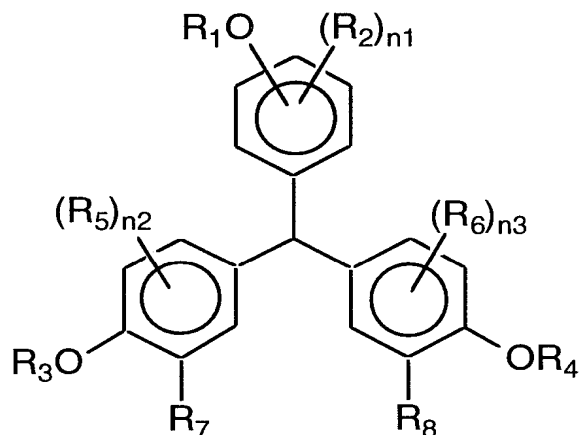
20 産業上の利用可能性

本発明により提供される新規なトリフェニルメタン誘導体およびその薬理学

- 的に許容される塩は、エストロゲンレセプター α アイソフォームに対するエストロゲンの作用を選択的に阻害する抗エストロゲン作用を有し、エストロゲン依存性の疾患の治療剤として有用である。また、本発明により提供される医薬組成物は、エストロゲンレセプター α アイソフォームに対するエストロゲンの
- 5 作用を選択的に阻害する抗エストロゲン作用を有するトリフェニルメタン誘導体およびその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するので、エストロゲン依存性の疾患の治療剤となる。

請求の範囲

1. 一般式 [I]



5

[式中、 R_1 は、C 1－C 6 ハロアルキル基、C 3－C 8 シクロアルキル基、ベンジル基、C 3－C 6 アルケニル基、C 3－C 6 ハロアルケニル基、C 3－C 6 アルキニル基、C 3－C 6 ハロアルキニル基、シアノ C 1－C 6 アルキル基、C 1－C 4 アルキルチオ C 1－C 4 アルキル基、
 10 (C 1－C 6 ハロアルコキシ) カルボニル C 1－C 6 アルキル基、
 { (C 1－C 4 アルコキシ) C 1－C 4 アルコキシ } カルボニル C 1－C 6 アルキル基、

(C 3－C 8 シクロアルコキシ) カルボニル C 1－C 6 アルキル基、
 (C 3－C 8 シクロアルキル) C 1－C 6 アルコキシカルボニル C 1－C 6 アルキル基、
 15

C 1－C 10 アルキルスルフィニル C 1－C 10 ハロアルキル基、
 $-\text{CH}_2\text{CON}(\text{R}_9)\text{R}_{10}$ 基、
 $-\text{CH}(\text{C 1－C 4 アルキル})\text{CON}(\text{R}_9)\text{R}_{10}$ 基、
 $-\text{CH}_2\text{CON}(\text{R}_9)\text{R}_{10}$ 基、

- $-\text{CH}(\text{C}1-\text{C}10\text{アルキル})\text{CON}(\text{R}_9)\text{R}_{10}$ 基
 (ここで、 R_9 および R_{10} は同一または相異なり水素原子、
 $\text{C}1-\text{C}6$ アルキル基、 $\text{C}3-\text{C}8$ シクロアルキル基、
 $\text{C}1-\text{C}6$ ハロアルキル基、 $\text{C}3-\text{C}6$ アルケニル基、
 5 $\text{C}3-\text{C}6$ アルキニル基、シアノ $\text{C}1-\text{C}6$ アルキル基、
 $\text{C}1-\text{C}4$ アルコキシ $\text{C}1-\text{C}4$ アルキル基、
 $\text{C}1-\text{C}4$ アルキルチオ $\text{C}1-\text{C}4$ アルキル基、
 カルボキシ $\text{C}1-\text{C}6$ アルキル基、
 ($\text{C}1-\text{C}6$ アルコキシ)カルボニル $\text{C}1-\text{C}6$ アルキル基、
 10 ($\text{C}3-\text{C}8$ シクロアルコキシ)カルボニル $\text{C}1-\text{C}6$ アルキル基、
 ($\text{C}1-\text{C}6$ アルキル)カルボニルオキシ $\text{C}2-\text{C}6$ アルキル基、
 ($\text{C}1-\text{C}6$ アルキル)カルボニルアミノ $\text{C}2-\text{C}6$ アルキル基、
 ヒドロキシ $\text{C}2-\text{C}6$ アルキル基、置換されていてもよいベンジル基、
 置換されていてもよいフェニル基もしくは $\{(\text{C}1-\text{C}4\text{アルコキシ})\text{C}1-$
 15 $\text{C}4\text{アルキル}\}$ カルボニル $\text{C}1-\text{C}6$ アルキルを表すか、または、
 R_9 と R_{10} とでトリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、エチレンオ
 キシエチレン、エチレンアミノエチレンもしくはエチレンチオエチレンを表す
 。)、
 $-\text{CR}_{11}\text{R}_{12}\text{CR}_{13}\text{R}_{14}\text{NR}_{15}\text{R}_{16}$ 基
 20 (ここで、 $\text{R}_{11}\sim\text{R}_{16}$ は同一または相異なり水素原子、 $\text{C}1-\text{C}6$ アルキル基
 を表すか、または、
 R_{15} と R_{16} とでトリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、
 エチレンオキシエチレン、エチレンアミノエチレンもしくは
 エチレンチオエチレンを表す。)、
 25 $\text{C}2-\text{C}6$ アルケニルオキシカルボニル $\text{C}1-\text{C}6$ アルキル基、
 $\text{C}3-\text{C}6$ ハロアルケニルオキシカルボニル $\text{C}1-\text{C}6$ アルキル基、
 $\text{C}3-\text{C}6$ アルキニルオキシカルボニル $\text{C}1-\text{C}6$ アルキル基、

- C 3 - C 6 ハロアルキニルオキシカルボニル C 1 - C 6 アルキル基、
 (C 1 - C 6 アルキルチオ) カルボニル C 1 - C 6 アルキル基、
 (C 1 - C 6 ハロアルキルチオ) カルボニル C 1 - C 6 アルキル基、
 (C 3 - C 6 アルケニルチオ) カルボニル C 1 - C 6 アルキル基、
 5 (C 3 - C 6 ハロアルケニルチオ) カルボニル C 1 - C 6 アルキル基、
 (C 3 - C 6 アルキニルチオ) カルボニル C 1 - C 6 アルキル基、
 (C 3 - C 6 ハロアルキニルチオ) カルボニル C 1 - C 6 アルキル基、
 (C 3 - C 8 シクロアルキルチオ) カルボニル C 1 - C 6 アルキル基、
 (C 3 - C 8 シクロハロアルキルチオ) カルボニル C 1 - C 6 アルキル基、
 10 { (C 3 - C 8 シクロアルキル) C 1 - C 6 アルキルチオ } カルボニル C 1 -
 C 6 アルキル基、
 ジ (C 1 - C 6 アルキル) C = NO カルボニル C 1 - C 6 アルキル基、
 (置換されていてもよいベンジルチオ) カルボニル C 1 - C 6 アルキル基、
 (置換されていてもよいフェニルチオ) カルボニル C 1 - C 6 アルキル基、
 15 ヒドロキシ C 2 - C 6 アルコキシカルボニル C 1 - C 6 アルキル基、
 (C 1 - C 6 アルキル) カルボニルオキシ C 2 - C 6 アルコキシカルボニル C
 1 - C 6 アルキル基、
 (C 1 - C 6 アルキル) カルボニルアミノ C 2 - C 6 アルコキシカルボニル C
 1 - C 6 アルキル基、
 20 { (C 1 - C 6 アルコキシ) カルボニル C 1 - C 6 アルキル } オキシカルボニ
 ル C 1 - C 6 アルキル基、
 ヒドロキシ C 1 - C 6 アルキル基、 C 1 - C 6 ハロアルコキシカルボニル基、
 C 3 - C 8 シクロアルコキシカルボニル基、
 C 3 - C 6 アルケニルオキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、
 25 置換されていてもよいベンジルオキシカルボニル C 1 - C 6 アルキル基、
 または、置換されていてもよいフェノキシカルボニル C 1 - C 6 アルキル基を
 表し、

- R_2 、 R_5 、および R_6 は、同一または相異なり、ハロゲン原子、
 $C1-C6$ アルキル基、 $C1-C6$ ハロアルキル基、
 $C3-C8$ シクロアルキル基、ベンジル基、 $C3-C6$ アルケニル基、
 $C3-C6$ ハロアルケニル基、 $C3-C6$ アルキニル基、
5 $C3-C6$ ハロアルキニル基、シアノ $C1-C6$ アルキル基、
 $C1-C4$ アルコキシ $C1-C4$ アルキル基、
 $C1-C4$ アルキルチオ $C1-C4$ アルキル基、
カルボキシ $C1-C6$ アルキル基、
($C1-C8$ アルコキシ)カルボニル $C1-C6$ アルキル基、
10 ($C1-C6$ ハロアルコキシ)カルボニル $C1-C6$ アルキル基、
ヒドロキシ $C1-C2$ アルキル基、 $C1-C6$ アルコキシカルボニル基、
 $C1-C6$ ハロアルコキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、
または、 $C1-C6$ アルキルカルボニル基を表し、
(但し、 R_2 だけは単独で水酸基を表すこともある。)
- 15 R_3 および R_4 は同一または相異なり、水素原子、 $C1-C6$ アルキル基、
 $C1-C6$ ハロアルキル基、 $C3-C8$ シクロアルキル基、ベンジル基、
 $C3-C6$ アルケニル基、 $C3-C6$ ハロアルケニル基、
 $C3-C6$ アルキニル基、 $C3-C6$ ハロアルキニル基、
シアノ $C1-C6$ アルキル基、 $C1-C4$ アルコキシ $C1-C4$ アルキル基、
20 $C1-C4$ アルキルチオ $C1-C4$ アルキル基、
カルボキシ $C1-C6$ アルキル基、
($C1-C8$ アルコキシ)カルボニル $C1-C6$ アルキル基、
($C1-C6$ ハロアルコキシ)カルボニル $C1-C6$ アルキル基、
ヒドロキシ $C1-C2$ アルキル基、
25 $C1-C6$ アルコキシカルボニル基、
 $C1-C6$ ハロアルコキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、
 $C1-C6$ アルキルカルボニル基、または、

$R_{23}R_{24}$ アミノカルボニル基（ここで、 R_{23} 、 R_{24} は同一または相異なり、水素原子もしくはC 1－C 6 アルキル基を表すか、または、 R_{23} と R_{24} とでトリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、エチレンオキシエチレン、エチレンアミノエチレン、もしくは、エチレンチオエチレンを表す。）

- 5 R_7 および R_8 は同一または相異なり、水素原子、C 1－C 6 アルキル基、または、C 1－C 6 ハロアルキル基を表し、

n_1 は0～4を表し、

n_2 および n_3 は同一または相異なり1～3を表し、

n_1 が2以上を表すとき、各 R_2 は相異なっているてもよく、

- 10 n_2 が2以上を表すとき、各 R_5 は相異なっているてもよく、

n_3 が2以上を表すとき、各 R_6 は相異なっているてもよい。]

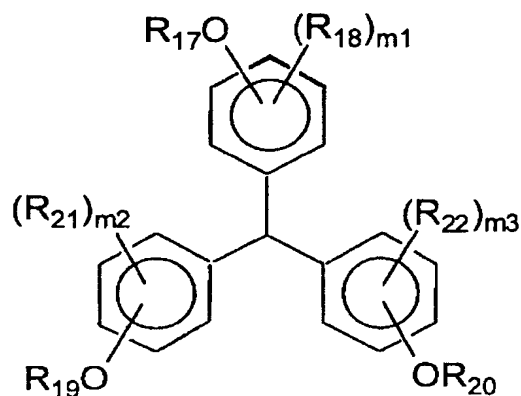
で示されるトリフェニルメタン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

2. 一般式[I]において、 R_1 が、 $-CR_{11}R_{12}CR_{13}R_{14}NR_{15}R_{16}$ 基（ここで、 $R_{11} \sim R_{16}$ は同一または相異なり水素原子またはC 1－C 6 アルキル基を表すか、あるいは、 R_{15} と R_{16} とでトリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、エチレンオキシエチレン、エチレンアミノエチレンもしくはエチレンチオエチレンを表す。）を表し、 R_2 、 R_5 および R_6 が、C 1－C 6 アルキル基を表し、（但し、 R_2 だけは単独で水酸基を表すこともある。）
- 15

- R_3 および R_4 は同一または相異なり、水素原子、C 1－C 6 アルキル基、または $R_{23}R_{24}$ アミノカルボニル基（ここで、 R_{23} 、 R_{24} は同一または相異なり、水素原子もしくはC 1－C 6 アルキル基を表すか、または、 R_{23} と R_{24} とでトリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、エチレンオキシエチレン、エチレンアミノエチレン、もしくは、エチレンチオエチレンを表す。）を表す請求項1記載のトリフェニルメタン誘導体。
- 20

- 25 3. $R_{11} \sim R_{14}$ が水素原子を表し、 R_{15} 、 R_{16} は同一または相異なり水素原子およびC 1－C 6 アルキル基を表す請求項2記載のトリフェニルメタン誘導体。

4. 有効成分として、一般式 [II]



[式中、 R_{17} 、 R_{19} および R_{20} は同一または相異なり、水素原子または有機残基を表し、

- 5 R_{18} 、 R_{21} および R_{22} は同一または相異なり、ハロゲン原子、水酸基、
C 1－C 6 アルキル基、C 1－C 6 ハロアルキル基、
C 3－C 8 シクロアルキル基、ベンジル基、C 3－C 6 アルケニル基、
C 3－C 6 ハロアルケニル基、C 3－C 6 アルキニル基、
C 3－C 6 ハロアルキニル基、シアノ C 1－C 6 アルキル基、
- 10 C 1－C 4 アルコキシ C 1－C 4 アルキル基、
C 1－C 4 アルキルチオ C 1－C 4 アルキル基、
カルボキシ C 1－C 6 アルキル基、
(C 1－C 8 アルコキシ) カルボニル C 1－C 6 アルキル基、
(C 1－C 6 ハロアルコキシ) カルボニル C 1－C 6 アルキル基、
- 15 ヒドロキシ C 1－C 2 アルキル基、C 1－C 6 アルコキシカルボニル基、
C 1－C 6 ハロアルコキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、
C 1－C 6 アルコキシカルボニル基、C 1－C 6 アルコキシ基、
ベンジルオキシ基、C 1－C 6 アルキルカルボニルオキシ基、またはベンゾイ

ルオキシ基を表し、

m 1 は 0 ～ 4 を表し、

m 2 および m 3 は同一または相異なり 1 ～ 4 を表し、

m 1 が 2 以上を表すとき、各 R_{18} は相異なっているもよく、

5 m 2 が 2 以上を表すとき、各 R_{21} は相異なっているもよく、

m 3 が 2 以上を表すとき、各 R_{22} は相異なっているもよい。]

で示されるトリフェニルメタン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を含有する医薬組成物。

5. 一般式[II]において、 R_{18} 、 R_{21} および R_{22} が、水素原子、水酸基、

10 C 1 - C 6 アルキル基を表し、

R_{17} 、 R_{19} および R_{20} が水素原子もしくはC 1 - C 6 アルキル基、

-C R_{11} R_{12} C R_{13} R_{14} N R_{15} R_{16} 基

(ここで、 $R_{11} \sim R_{16}$ は同一または相異なり水素原子または

C 1 - C 6 アルキル基を表すか、あるいは、 R_{15} と R_{16} とでトリメチレン、

15 テトラメチレン、ペンタメチレン、エチレンオキシエチレン、

エチレンアミノエチレンもしくはエチレンチオエチレンを表す。)、

もしくは、 R_{23} R_{24} アミノカルボニル基

(ここで、 R_{23} 、 R_{24} は同一または相異なり、水素原子もしくは

C 1 - C 6 アルキル基を表すか、または、 R_{23} と R_{24} とでトリメチレン、

20 テトラメチレン、ペンタメチレン、エチレンオキシエチレン、

エチレンアミノエチレン、もしくは、エチレンチオエチレンを表す。) で表される請求項 4 記載の医薬組成物。

6. $R_{11} \sim R_{14}$ が水素原子を表し、 R_{15} 、 R_{16} がC 1 - C 6 アルキル基を表す請求項 5 記載の医薬組成物。

25 7. 請求項 4 記載の式[II]の化合物の医薬用組成物としての用途。

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.⁶ C07C217/32, C07C271/44, A61K31/135, A61K31/27

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.⁶ C07C217/32, C07C271/44, A61K31/135, A61K31/27

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS(STN), REGISTRY(STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, 8-259484, A (本州化学工業株式会社) 8. 10月. 1996 (08. 10. 96) (ファミリーなし)	1 ~ 7
A	JP, 8-198793, A (本州化学工業株式会社) 6. 8月. 1996 (06. 08. 96) (ファミリーなし)	1 ~ 7
A	JP, 7-304661, A (イーライ・リリー・アンド・カンパニー) 21. 11月. 1995 (21. 11. 95) &EP, 681835, A1 &US, 5455275, A	1 ~ 7

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

13. 07. 98

国際調査報告の発送日

25.08.98

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

本堂 裕司

4H

9049

電話番号 03-3581-1101 内線 3443

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/02659

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁶ C07C217/32, C07C271/44, A61K31/135, A61K31/27

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁶ C07C217/32, C07C271/44, A61K31/135, A61K31/27

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 8-259484, A (Honshu Kagaku Kogyo K.K.), October 8, 1996 (08. 10. 96) (Family: none)	1-7
A	JP, 8-198793, A (Honshu Kagaku Kogyo K.K.), August 6, 1996 (06. 08. 96) (Family: none)	1-7
A	JP, 7-304661, A (Eli Lilly and Co.), November 21, 1995 (21. 11. 95) & EP, 681835, A1 & US, 5455275, A	1-7

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
July 13, 1998 (13. 07. 98)

Date of mailing of the international search report
August 25, 1998 (25. 08. 98)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.